

⑫ 公開特許公報(A)

平1-287066

⑤Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④⑨公開 平成1年(1989)11月17日

C 07 C 103/84
C 07 D 209/18
215/48C-7419-4H
7375-4C
8413-4C※

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

⑥発明の名称 新規なアントラニル酸誘導体

⑦特 願 昭63-116431

⑧出 願 昭63(1988)5月13日

⑨発 明 者 西 垣 貞 男 兵庫県神戸市垂水区塩谷町1-1-10 シーサイドヴィラ
803号

⑩発 明 者 栄 雅 敏 大阪府河内長野市千代田台町5-20

⑪発 明 者 高 松 修 平 大阪府松原市一津屋町237-1 エスポアール恵我202号

⑫発 明 者 桂 田 正 徳 大阪府羽曳野市榎山147-26

⑬発 明 者 上 田 惣 一 大阪府堺市高倉台2-2 泉ヶ岡コーポラス1-112号

⑭発 明 者 八 塚 信 大阪府松原市上田5丁目16-19

⑮発 明 者 森 本 和 彦 大阪府松原市一津屋町117 A-5-503号

⑯出 願 人 藤本製薬株式会社 大阪府大阪市阿倍野区天王寺町北2丁目6番7号

⑰代 理 人 弁理士 砂川 五郎

最終頁に続く

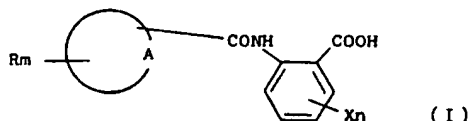
明細書

1. 発明の名称

新規なアントラニル酸誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式(I)



(式中、Rはヒドロキシ基又は低級アルコキシ基を意味し、Xはハロゲン原子を意味し、m, nは各々1~3, 0~2を意味し、A環は少なくとも1つがベンゼン環である2環式芳香環を意味する。)

で表されるアントラニル酸誘導体、およびその薬理学的に許容しうる塩。

3. 発明の詳細な説明

1) 産業上の利用分野

本発明は、医薬品に抗アレルギー剤として有用な新規アントラニル酸誘導体、およびその薬理学的に許容しうる塩に関する。

2) 従来の技術

従来の抗アレルギー剤はヒスタミン受容体拮抗性の薬剤が用いられていたが、現在ではヒスタミン遊離抑制型の薬剤が主流を占めている。その代表的な薬剤がクロモグリク酸ナトリウム(DSCG)であり、抗原抗体反応により惹起されるケミカルメディエーターの遊離を抑制するアレルギー性疾患治療剤である[J. Med. Chem., 15, 583(1972); Adv. Drug Res., 5, 115(1970)]。しかし、この化合物は経口投与では全く効果がなく、その使用には限界があった。

一方これらの欠点を解決するため、近年経口投与で抗アレルギー作用を持つN-(3,4-ジメトキシシンナモイル)アントラニル酸(トラニラスト)が開発され臨床に供されている[Br. J. Pharmacol., 58, 483(1976)]。しかしながら、この化合物は光に対して不安定であり、シンナモイル部分が異性化するなど安定性に問題があった。

また、アレルギーの発症因子であるロイコトリエンC₄(LTC₄)、ロイコトリエンD₄(LTD₄)と云ったロイコトリエン類は、生体内でアラキドン酸から5-リポキシゲナーゼの作用によって生合成されるので、この酵素の阻害は前記のアレルギー発症因子の生合成を抑制

することが指摘されている。しかし、従来の抗アレルギー剤は5-リボキシゲナーゼ阻害活性を全く持っていない。

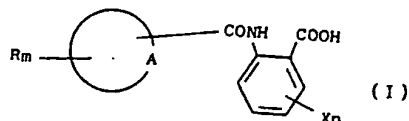
3) 発明が解決しようとする問題点

この様に従来の抗アレルギー剤は、経口投与出来なかつたり安定性に問題があったりして満足のゆくものではなく、また本質的な抗アレルギー作用を欠いている。

よって、本発明はこのような問題点を解決したものである。

4) 問題点を解決するための手段

上記の問題点は、本発明により一般式(I)



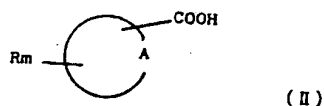
(式中、Rはヒドロキシ基又は低級アルコキシ基を意味し、Xはハロゲン原子を意味し、m, nは各々1~3, 0~2を意味し、A環は少なくとも1つがベンゼン環である2環式芳香環を意味する。)

で表されるアントラニル酸誘導体、およびその薬理的に許容しうる塩によって解決された。

シゲナーゼ阻害活性も持っており、前記アレルギーの発症因子の生合成を抑制する作用を有している。

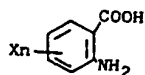
上記一般式(I)で表される化合物は、種々の方法により製造されるが、その好ましい一例を挙げれば、例えば以下の公知の方法により製造される。

一般式(II)



(式中、A、R及びmは前記と同じである。)

で表されるカルボン酸の反応性誘導体と、下式で表されるアントラニル酸誘導体、



(式中、X及びnは前記と同じである。)

を反応せしめ、生成物を常法で単離することにより製造することが出来る。

式(II)で示される化合物の反応性誘導体の具体例としては、例えば酸塩化物、酸無水物、混合酸無水物等が挙

ここで、A環としてはナフタレン、キノリン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール等が包含される。Rにおける低級アルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、n-プロポキシ、及びブトキシ基等が挙げられる。また、Xは弗素、塩素、又は臭素等のハロゲン原子、特に弗素原子が好適である。薬理的に許容しうる塩としては、カルボン酸の無機アルカリ金属塩、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム塩等が具体例として挙げられる。

5) 作用

即ち、我々は以前からトラニラストの親水性のアントラニル酸部分が活性発現部位であり、脂溶性のシンナモイル部分が薬物の細胞透過作用部位であることを周知していた。そして、この部分構造を保持し異性化が起こらない様な多くのアントラニル酸誘導体を合成し研究を重ねた。本発明のアントラニル酸誘導体にあつては、一方の環がベンゼン環で固定された2環式の芳香環であるため優れた細胞透過作用を有している。そして、トラニラストと異なり、光に対して安定で優れた抗アレルギー活性を有している。また、本発明化合物の多くは5-リボキ

げられる。酸塩化物は式(II)の化合物を不活性溶媒中、酸ハロゲン化剤、例えば塩化チオニルと30分~2時間加熱することにより得られる。酸無水物は式(II)の化合物を無水酢酸あるいはp-トルエンスルホン酸クロリド等と反応させることにより得られる。

本反応は、クロロホルム、塩化メチレン、アセトン、ピリジン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサンの如き不活性溶媒中、0~100℃、好ましくは室温において、化合物(II)と上記アントラニル酸誘導体とを脱酸剤存在下、30分~12時間、通常1~5時間混合攪拌することにより実施出来る。尚、脱酸剤として塩基、例えばトリエチルアミン、ピリジンなどを使用するのが一般的である。

かくして得られる目的化合物(I)及びその塩は、毒性も極めて低く、アレルギー性疾患の治療薬として有用である。

6) 実施例

次に、実施例を挙げて本発明化合物を更に具体的に説明する。

実施例1.

N-(6-メトキシキノリン-2-カルボニル)
アントラニル酸。

6-メトキシキノリン-2-カルボン酸 1.0g (4.93 mmol)に塩化チオニル 6mlを加え還流した後、過剰の塩化チオニルを減圧留去し、定量的に酸塩化物を得た。別にアントラニル酸 1.01g (7.37mmol)とトリエチルアミン 0.84g (8.32mmol)を精製クロロホルム 10mlに溶解し、これに先の酸塩化物のクロロホルム 10ml溶液を室温で滴下した。3時間室温で攪拌後、1N-塩酸を加え析出した結晶を濾取し、水洗浄後乾燥し、エタノール・水の混合溶媒から再結晶して得る(収量 0.48g)。

融点 : 242~3℃

質量分析: 322 (M⁺), 278, 158

元素分析: C₁₈H₁₄N₂O₄ · 1/2H₂O

理論値 H 4.56%, C 65.25%, N 8.45%

実測値 H 4.21%, C 65.09%, N 8.37%

実施例2.

N-(6,7-ジメトキシキノリン-2-カルボニル)

質量分析: 352 (M⁺), 216

元素分析: C₁₈H₁₆N₂O₅ (MW=352.346)

理論値 H 4.58%, C 64.77%, N 7.95%

実測値 H 4.56%, C 64.65%, N 8.07%

実施例4.

N-(2-ナフトイル)アントラニル酸。

実施例1.と同様に、2-ナフトエ酸 2.736g (15.9mmol)と塩化チオニルから定量的に得た酸塩化物に、アントラニル酸 4.378g (31.956mmol)とトリエチルアミン 1.94g (19.2mmol)を反応させて合成し、エタノール・水の混合溶媒から再結晶して得る(収量 3.067g)。

融点 : 216~7℃(分解)

質量分析: 291 (M⁺), 273, 155

元素分析: C₁₈H₁₃NO₃ (MW=291.306)

理論値 H 4.50%, C 74.22%, N 4.81%

実測値 H 4.37%, C 74.35%, N 4.81%

実施例5.

N-(5,6,7-トリメトキシ-2-ナフトイル)アントラニル酸。

実施例1.と同様に、5,6,7-トリメトキシ-2-ナフトエ酸 2.1g (8.0mmol)と塩化チオニルから定量的に得た酸塩化物に、アントラニル酸 2.19g (16.0mmol)

アントラニル酸。

実施例1.と同様に、6,7-ジメトキシキノリン-2-カルボン酸 0.13g (0.56mmol)と塩化チオニル 3mlから定量的に得た酸塩化物に、アントラニル酸 0.11g (0.80mmol)とトリエチルアミン 0.09g (0.89mmol)を反応させて合成し、エタノール・水の混合溶媒から再結晶して得る(収量 0.17g)。

融点 : 255~7℃

質量分析: 352 (M⁺), 308, 188

元素分析: C₁₈H₁₄N₂O₅ · 1/2H₂O

理論値 H 4.73%, C 63.15%, N 7.75%

実測値 H 4.24%, C 62.95%, N 8.24%

実施例3.

N-(6,7-ジメトキシキノリン-3-カルボニル)アントラニル酸。

実施例1.と同様に、6,7-ジメトキシキノリン-3-カルボン酸 1.89g (8.11mmol)と塩化チオニルから定量的に得た酸塩化物に、アントラニル酸 1.66g (12.1mmol)とトリエチルアミン 1.7ml (12.29mmol)を反応させて合成し、DMF・水の混合溶媒から再結晶して得る(収量 1.374g)。

融点 : 275~5.5℃(分解)

とトリエチルアミン 1.3ml (9.4mmol)を反応させて合成し、エタノール・水の混合溶媒から再結晶して得る(収量 1.28g)。

融点 : 183~4℃

質量分析: 381 (M⁺), 363, 245

元素分析: C₂₁H₁₇NO₃ (MW=381.384)

理論値 H 5.02%, C 66.14%, N 3.67%

実測値 H 5.00%, C 66.11%, N 3.57%

実施例6.

N-(6-メトキシ-2-ナフトイル)アントラニル酸。

実施例1.と同様に、6-メトキシ-2-ナフトエ酸 1.4g (6.93mmol)と塩化チオニルから定量的に得た酸塩化物に、アントラニル酸 2.0g (14.6mmol)とトリエチルアミン 1.05ml (7.6mmol)を反応させて合成し、エタノール・水の混合溶媒から再結晶して得る(収量 1.31g)。

融点 : 132~3℃

質量分析: 321 (M⁺), 303, 185

元素分析: C₁₈H₁₅NO₃ (MW=321.332)

理論値 H 4.71%, C 71.02%, N 4.36%

実測値 H 4.62%, C 71.03%, N 4.35%

実施例7.

N-(6, 7-ジメトキシ-2-ナフトイル)
アントラニル酸.

実施例1.と同様に、6, 7-ジメトキシ-2-ナフトエ酸 2.32g (10.0mmol)と塩化チオニルから定量的に得た酸塩化物に、アントラニル酸 1.37g (10.0mmol)とトリエチルアミン 3.0ml (21.7mmol)を反応させて合成し、シリカゲルカラムクロマト(クロロホルム)にて精製しエタノールから再結晶して得る(収量 1.055g)。

融点 : 245~6℃

質量分析: 351 (M⁺), 333, 215

元素分析: C₂₀H₁₁NO₃ (MW=351.358)

理論値 H 4.88%, C 68.37%, N 3.99%

実測値 H 4.89%, C 68.45%, N 3.85%

実施例8.

N-(5, 6-ジメトキシ-2-ナフトイル)
アントラニル酸.

実施例1.と同様に、5, 6-ジメトキシ-2-ナフトエ酸 0.80g (3.45mmol)と塩化チオニルから定量的に得た酸塩化物に、アントラニル酸 0.945g (6.9mmol)とトリエチルアミン 0.435ml (4.3mmol)を反応させて合成し、エタノール・水の混合溶媒から2回再結晶して得る(収

3, 5-ジフルオロアニリン 10g (78mmol)、抱水クロラル 13.96g (84.4mmol)、無水硫酸ナトリウム 8.82g (62mmol)、濃硫酸 6.6ml (73mmol)及び塩酸ヒドロキシアルミン 17.06g (245mmol)を水 640mlに溶解し、40分還流した。放冷後析出結晶を濾取し乾燥して 7.03gの3, 5-ジフルオロ(α-イソニトロソ)アセトアニリドを得る。このアニリド 7.0g (35mmol)に濃硫酸 32mlを加え、90℃で30分加熱した後、氷水中に注ぎ酢酸エチルで抽出し、有機相を芒硝で乾燥し濃縮して 6.0gの4, 6-ジフルオロイサチンを得る。これを単離することなく1-N-水酸化ナトリウム 49.1mlに溶解し、35%過酸化水素水 4.4mlを室温で滴下し60℃で1時間攪拌した後、希硫酸で酸性にし析出結晶を濾取し水洗浄後乾燥し、5.19gの4, 6-ジフルオロアントラニル酸を得る。

2) 4, 6-ジフルオロ-N-(6, 7-ジメトキシ-2-ナフトイル)アントラニル酸.

実施例1.と同様に、6, 7-ジメトキシ-2-ナフトエ酸 0.373g (1.61mmol)と塩化チオニルから定量的に得た酸塩化物に、1)で得た4, 6-ジフルオロアントラニル酸 0.55g (3.18mmol)とトリエチルアミン 0.27ml (1.95mmol)を反応させて合成し、エタノールから再結晶

量 0.135g)。

融点 : 186~8℃

質量分析: 351 (M⁺), 333, 215

元素分析: C₂₀H₁₁NO₃ (MW=351.358)

理論値 H 4.88%, C 68.37%, N 3.99%

実測値 H 4.89%, C 68.34%, N 3.93%

実施例9.

N-(6, 7-ジヒドロキシ-2-ナフトイル)
アントラニル酸.

実施例1.と同様に、6, 7-ジヒドロキシ-2-ナフトエ酸 0.41g (2.0mmol)と塩化チオニルから定量的に得た酸塩化物に、アントラニル酸 0.9g (6.57mmol)とトリエチルアミン 0.9ml (6.5mmol)を反応させて合成し、エタノール・水の混合溶媒から2回再結晶して得る(収量 0.15g)。

融点 : 263~4℃

質量分析: 323 (M⁺), 305, 187

元素分析: C₁₈H₁₁NO₃ (MW=323.304)

理論値 H 4.05%, C 66.87%, N 4.33%

実測値 H 4.01%, C 66.39%, N 4.26%

実施例10.

1) 4, 6-ジフルオロアントラニル酸.

して得る(収量 0.23g)。

融点 : 256~7℃

質量分析: 387 (M⁺), 215

元素分析: C₁₈H₁₁F₂NO₃ · 1/2H₂O

理論値 H 4.07%, C 60.61%, N 3.53%

実測値 H 4.02%, C 60.73%, N 3.55%

実施例11.

1) 3, 5-ジフルオロアントラニル酸.

2, 4-ジフルオロアニリン 10g (77.5mmol)、35%塩酸 9.7mlを水 100mlに溶解し冷却して0℃とし、ここへ臭素 4.19ml (81mmol)を激しく攪拌しながら滴下した。30分攪拌後析出結晶を濾取し、これをエーテルに溶解して活性炭処理し芒硝で乾燥後濃縮した。シリカゲルカラムクロマト(ヘキサン)にて精製し、8.1gの2-ブロモ-4, 6-ジフルオロアニリンを得る。このアニリン 5.0g (24mmol)とシアン化第一銅 2.5g (28mmol)をDMF 36mlに加え6時間還流した後、シアン化ナトリウム 4.7g (96mmol)の15ml水溶液を80℃で加え激しく攪拌した。放冷後エーテルで抽出して活性炭処理し、芒硝で乾燥後濃縮して 2.91gの2-アミノ-3, 5-ジフルオロベンゾニトリルを得る。このニトリル 0.74g (4,

8mmol)に7.5%硫酸 10mlを加え100℃で2.5時間加熱した後、水 50mlを加えエーテルで抽出し、蒸留で乾燥した後濃縮し、0.71gの3,5-ジフルオロアントラニル酸を得る。

2) 3,5-ジフルオロ-N-(6,7-ジメトキシ-2-ナフトイル)アントラニル酸。

実施例1.と同様に、6,7-ジメトキシ-2-ナフトエ酸 0.290g (1.25mmol)と塩化チオニルから定量的に得た酸塩化物に、1)で得た3,5-ジフルオロアントラニル酸 0.43g (2.5mmol)とトリエチルアミン 0.21ml (1.5mmol)を反応させて合成し、シリカゲルカラムクロマト(クロロホルム)にて精製しエタノールから再結晶して得る(収量 0.17g)。

融点 : 218.5~219℃

質量分析 : 387 (M^+), 215

元素分析 : $C_{20}H_{14}F_2NO_4 \cdot 1/2H_2O$

理論値 H 4.07%, C 60.61%, N 3.53%

実測値 H 3.80%, C 60.99%, N 3.49%

実施例12.

N-(5-メトキシ-2-インドイル)アントラニル酸。

実施例1.と同様に、5-メトキシインドール-2-カルボン酸 5.0g (26.32mmol)と塩化チオニルから定量的

質量分析 : 328 (M^+), 283, 256, 192, 165

元素分析 : $C_{18}H_{13}N_2O_4S \cdot 1/2H_2O$

理論値 H 3.88%, C 56.97%, N 8.30%

実測値 H 3.80%, C 57.01%, N 8.32%

実施例14.

N-(5,6-ジメトキシ-2-ベンゾフラノイル)アントラニル酸。

実施例1.と同様に、5,6-ジメトキシベンゾフラン-2-カルボン酸 2.0g (9mmol)と塩化チオニルから定量的に得た酸塩化物に、アントラニル酸 1.85g (13.5mmol)とトリエチルアミン 1.87ml (13.53mmol)を反応させて合成し、エタノール・DMF・水の混合溶媒から再結晶して得る(収量 2.23g)。

融点 : 276~7℃

質量分析 : 341 (M^+), 323, 205

元素分析 : $C_{20}H_{15}NO_4$ (MW=341.319)

理論値 H 4.43%, C 63.34%, N 4.10%

実測値 H 4.44%, C 63.19%, N 4.09%

実施例15.

N-(5,6-ジメトキシベンゾチオフェン-2-カルボニル)アントラニル酸。

実施例1.と同様に、5,6-ジメトキシベンゾチオフ

に得た酸塩化物に、アントラニル酸 7.15g (52.19mmol)とトリエチルアミン 4.3ml (31.12mmol)を反応させて合成し、3回のシリカゲルカラムクロマト(1回目:エーテル, 2回目:クロロホルム・メタノール 20:1, 3回目:ヘキサン・酢酸エチル 2:1)にて精製し、エタノール・水の混合溶媒から再結晶して得る(収量 0.47g)。

融点 : 169~171℃

質量分析 : 310 (M^+), 292, 277, 173

元素分析 : $C_{17}H_{14}N_2O_4$ (MW=310.309)

理論値 H 4.55%, C 65.80%, N 9.03%

実測値 H 4.46%, C 65.44%, N 8.91%

実施例13.

N-(6-メトキシベンゾチアゾール-2-カルボニル)アントラニル酸。

実施例1.と同様に、6-メトキシベンゾチアゾール-2-カルボン酸 1.10g (5.26mmol)と塩化チオニルから定量的に得た酸塩化物に、アントラニル酸 1.10g (8.03mmol)とトリエチルアミン 0.9ml (6.5mmol)を反応させて合成し、メタノールから再結晶して得る(収量 0.63g)。

融点 : 249~251℃

エン-2-カルボン酸 1.8g (7.6mmol)と塩化チオニルから定量的に得た酸塩化物に、アントラニル酸 1.73g (12.6mmol)とトリエチルアミン 1.4ml (10.1mmol)を反応させて合成し、DMF・水の混合溶媒から再結晶して得る(収量 2.39g)。

融点 : 255~6℃

質量分析 : 357 (M^+), 339, 221

元素分析 : $C_{18}H_{13}NO_4S$ (MW=357.384)

理論値 H 4.23%, C 60.49%, N 3.92%

実測値 H 4.20%, C 60.37%, N 3.99%

7) 発明の効果

本発明化合物の抗アレルギー剤としての有用性は、in vitro 及び in vivoでの下記の生物学的試験によりその効果が証明された。

ホモログ受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応は多田らの方法[J.Immunol., 106,1002(1971)]に準拠して実施した。すなわち、ウィスター系雄ラットを2,4-ジニトロフェニル化した豚回虫の抽出蛋白(DNP-Ag)を抗原とし、この抗原より抗DNP-Agラット血清を作成し抗体とし、これをラットの除毛背部皮内に

4カ所、0.1mlずつ注射した。48時間後、0.5%エバンスブルーを含む抗原液 0.5mlを静脈注射し、その30分後にラットを放血致死させ色素漏出部位の皮膚を剥皮した後、片山らの方法 [Microbiol. Immunol., 22, 89(1978)] で漏出色素量を測定した。薬物は抗原投与の30分前に50~200mg/kgを経口投与した。尚、対照薬物としてはトラニラストを用いた。

また、5-リボキシゲナーゼ阻害活性は J.C.Sircarらの方法 [Biochem. Pharmac., 32, 170(1983)] に準じて実施した。すなわち、5.25%のプロピレングリコールを含む0.1Mトリス塩酸緩衝液 (pH 9) に、薬物の1%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え0~200 μ Mになるように調整し、この1.6mlに5-リボキシゲナーゼの同緩衝液 (100U/ml) 0.2mlを加え25℃で10分間加温した。そこへ、リノレン酸ナトリウムの同緩衝液 (2mM) 0.2mlを加え25℃で加温しながらタイムスキャンさせ、234nmでの吸光度を測定し ΔOD を求めた。尚、対照薬物としてはトラニラスト及びカフェー酸を用いた。

表1. に両試験の結果を示す。表からもわかるように、本発明のほとんどの化合物はトラニラストと同等またはそれより優れたPCA反応抑制作用とトラニラストには

存在しない5-リボキシゲナーゼ阻害作用を持っており、中でも実施例8及び9の化合物に非常に優れた効果がある事がわかる。

表1. 生物学的試験結果

処 理	PCA反応 ID ₅₀ 値 (mg/kg)	5-リボキシゲナーゼ阻害活性 IC ₅₀ 値 (μ M)
カフェー酸	—	84.8
トラニラスト	101.2	>160
実施例 1の化合物	99.6	157.1
実施例 2の化合物	99.2	85.5
実施例 3の化合物	108.0	83.2
実施例 5の化合物	111.6	100.0
実施例 6の化合物	122.0	83.0
実施例 8の化合物	58.2	67.0
実施例 9の化合物	62.1	39.0
実施例12の化合物	72.8	>160
実施例13の化合物	86.8	>160
実施例15の化合物	100.8	88.0

第1頁の続き

⑤Int. Cl. 4		識別記号	庁内整理番号
C 07 D	215/54	A B F	8413-4C
	307/85		7822-4C
	333/70		7822-4C
	31/195		7330-4C
	31/34		7375-4C
// A 61 K	31/38	A E D	7375-4C
	31/40		7375-4C
	31/425		7375-4C
	31/47		7375-4C
	9/99		7823-4B
C 12 N			

⑫発 明 者 北 野 栄 作 大阪府大阪市生野区新今里4-7-15

THIS PAGE BLANK. (USPTO)